



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 avril 2007

**ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie**

**Boîte de 2 : 359 225-4**

**Boîte de 7 : 359 226-0**

**Boîte de 10 : 563 619-7**

Fondaparinux

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Liste I

Date de l'AMM (procédure d'enregistrement nationale) : 21 mars 2002

Rectificatif d'AMM du 7 juillet 2005 (extension d'indication)

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription.

Inscription Sécurité Sociale (B/2 et B/7) et Collectivités (B/2, B/7 et B/10) dans l'extension d'indication : « **prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer** ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## **1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**

### **1.1. Principe actif**

Fondaparinux

### **1.2. Indications**

- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer (**extension d'indication**)
- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoires aigües.

### **1.3. Posologie**

#### **Patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure ou d'une chirurgie abdominale :**

La posologie recommandée d'ARIXTRA est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en post-opératoire par injection sous-cutanée.

La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à diminution du risque thromboembolique veineux, habituellement jusqu'à déambulation du patient, au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2005

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01	Antithrombotiques
B01A	Antithrombotiques
B01AX	Autres médicaments antithrombotiques
B01AX05	Fondaparinux

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### Médicaments de comparaison

Pour la thromboprophylaxie initiale en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer :

Les héparines non fractionnées (HNF).

Les Héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

DCI	Spécialités
Daltéparine sodique	FRAGMINE
Nadroparine calcique	FRAXIPARINE
Tinzaparine sodique	INNOHEP
Enoxaparine sodique	LOVENOX

Pour la thromboprophylaxie prolongée en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer, les antivitamines K peuvent être prescrits en relais de l'héparinothérapie (HNF ou HBPM).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun.

Note. Selon les recommandations de la SFAR<sup>1</sup> (RPC de 2005), la contention élastique par le port de bas de compression graduée est recommandée en cas de contre-indication aux traitements anticoagulants (grade A) et en association au traitement médical (grade B). La compression pneumatique intermittente n'a pas fait la preuve de son efficacité pour la chirurgie abdominale majeure, qui est à risque thromboembolique élevé (niveau 3).

---

<sup>1</sup> SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

Tableau : Libellés d'AMM des quatre HBPM disponibles en France en prévention de la MTEV en chirurgie générale à risque thrombogène élevé

HBPM	<b>Posologie des HBPM pour les situations à risque thrombogène élevé en chirurgie</b>
<b>Fragmine</b> (daltéparine)	<p><b>- Chirurgie de la hanche et du genou :</b></p> <p>La posologie est de 5000 UI anti-Xa, à raison d'une injection quotidienne. La première injection sera pratiquée :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- soit dans les 2 heures avant l'intervention dans le cas d'une moitié de dose (2500 UI anti-Xa) ; la même dose sera renouvelée 12 heures plus tard ;</li><li>- soit le soir précédent l'intervention dans le cas d'une dose totale (5000 UI anti-Xa) ; la même dose sera renouvelée 24 heures plus tard.</li></ul> <p>- Autres situations : lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thromboembolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique identique à celle de l'orthopédie à risque élevé (hanche, genou). En chirurgie oncologique, la daltéparine a établi son efficacité à la posologie de 5000 UI anti-Xa par jour, selon le même schéma posologique qu'en chirurgie orthopédique de hanche.</p>
<b>Fraxiparine</b> (nadroparine)	<p><b>- Chirurgie de la hanche et du genou.</b></p> <p>La posologie de la nadroparine est adaptée au poids du patient, à raison d'une injection quotidienne de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 38 UI anti-Xa/kg : en préopératoire, soit 12 heures avant l'intervention ; en postopératoire, dès la 12<sup>e</sup> heure après la fin de l'intervention ; puis quotidiennement jusqu'au 3<sup>e</sup> jour postopératoire inclus ;</li><li>• 57 UI anti-Xa/kg : à partir du 4<sup>e</sup> jour postopératoire.</li></ul> <p>- Autres situations : lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologie) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thrombo-embolique) paraît majoré, une posologie de nadroparine de 2850 UI (0,3 ml) semble suffisante.</p>
<b>Innohep</b> tinzaparine	<p><b>- Chirurgie de la hanche et du genou :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La posologie est de 4500 UI anti-Xa, à raison d'une injection quotidienne.</li><li>• Le schéma thérapeutique comporte une première injection de 4500 UI anti-Xa effectuée 12 heures avant l'intervention.</li></ul> <p>- <b>Autres situations :</b> lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thromboembolique) paraît majoré, une posologie de tinzaparine de 3500 UI anti-Xa semble nécessaire.</p>
<b>Lovenox</b> (énoxaparine)	<p><b>- Chirurgie de la hanche et du genou :</b></p> <p>La posologie est de 4000 UI anti-Xa (0,4 ml) à raison d'une injection quotidienne. Le schéma thérapeutique étudié comporte soit une première injection de 4000 UI anti-Xa (dose totale) effectuée 12 heures avant l'intervention, soit une première injection de 2000 UI anti-Xa (moitié de dose) 2 heures avant l'intervention.</p> <p>- Autres situations : lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thromboembolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique identique à celle de l'orthopédie à risque élevé (hanche, genou).</p>

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) en prévention de la MTEV en chirurgie abdominale repose essentiellement<sup>2</sup> sur les résultats de l'étude PEGASUS.

#### 3.1. Efficacité

L'étude PEGASUS<sup>3</sup> a comparé l'efficacité et la tolérance du fondaparinux administré par voie sous-cutanée à la posologie de 2,5 mg une fois par jour à celles de la daltéparine administrée par voie sous-cutanée à la posologie de 5 000 UI une fois par jour dans la prévention de la MTEV (TVP et EP) pendant 10 jours après chirurgie abdominale à haut risque. L'objectif initial était de démontrer la supériorité du fondaparinux par rapport à la daltéparine. L'incidence des ETEV ayant été plus faible qu'attendue, une analyse de non-infériorité a aussi été réalisée, avant la levée de l'aveugle. Ce changement du protocole, réalisé conformément aux recommandations européennes a été discuté par l'EMEA lors de l'analyse du dossier d'enregistrement (ARIXTRA, EPAR<sup>4</sup> 2005).

##### Méthodologie de l'étude PEGASUS

Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle en groupes parallèles.

Pour établir la non-infériorité, le seuil<sup>5</sup> de non-infériorité a été fixé à la valeur de 1,70 pour l'odds ratio, correspondant à une valeur de 70% pour la réduction de l'odds ratio.

Les patients ont été randomisés dans un délai maximal de 24 heures avant la première injection et au plus tard 2 heures avant l'induction anesthésique.

Pour être inclus, les patients devaient être :

- opérés sous anesthésie générale pour chirurgie abdominale à haut risque, la durée prévisionnelle de l'intervention chirurgicale devant être supérieure à 45 minutes de l'incision à la fermeture du site chirurgical,
- âgés de plus de 60 ans avec ou sans autre facteur de risque de MTEV,
- ou être âgés de plus de 40 ans et présenter l'un des facteurs de risque de MTEV

Note : obésité (index de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> pour les hommes et à 28,6 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes), chirurgie pour cancer, antécédent de TVP ou EP, insuffisance cardiaque congestive de stade III ou IV de la classification NYHA, bronchopneumopathie chronique obstructive ou maladie inflammatoire intestinale.

Les patients ayant subi une chirurgie urologique autre que rénale ou gynécologique, laparoscopique ou vasculaire n'ont pas été inclus dans l'étude.

En cas de rachi-anesthésie programmée et couplée à l'anesthésie générale, l'injection pré-opératoire n'était pas réalisée.

<sup>2</sup> Les résultats de l'étude randomisée APOLLO ne seront pas discutés dans cet avis. Cette étude a été réalisée en double-insu versus placebo, sur deux groupes parallèles de patients, tous les patients recevant une thromboprophylaxie par compression pneumatique intermittente (CPI). Or, au moment de son initiation, le consensus Nord-Américain recommandait la CPI comme une alternative à l'HNF et aux HBPM dans le cadre de la prévention de la MTEV en chirurgie générale aussi bien à risque modéré qu'élévé (Grade 1A ; Geerts, 2001). Ce n'est plus le cas aujourd'hui (cf. 4.3. : stratégie thérapeutique).

<sup>3</sup> PEGASUS Clinical Study Report, 2004 ; Agnelli, 2005 ; Clinical Responses to CHMP Day 90, 2005 ; ARIXTRA, EPAR 2006.

<sup>4</sup> EPAR : European Public Assessment Report, accessible sur le site internet de l'Agence européenne (EMEA).

<sup>5</sup> La fixation de cette borne de non-infériorité a été admise par les Autorités d'enregistrement européennes (discussion sur ses implications cliniques : cf. discussion scientifique du rapport d'évaluation européen - EPAR).

Le seuil est défini par la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% de l'odds ratio (OR) ou de la réduction de l'odds ratio entre fondaparinux et daltéparine.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été l'incidence des événements thromboemboliques veineux (ETEV) au 10 ème jour. Il s'agit d'un critère composite regroupant les ETEV suivants : TVP asymptomatique détectée par phlébographie systématique entre J5 et J10, TVP symptomatique et EP fatale ou non.

Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité ont été l'incidence des TVP totales, des TVP proximales, des TVP distales, et des ETEV symptomatiques à J10 ainsi que l'incidence des ETEV symptomatiques à J32.

Le critère composite "ETEV symptomatique et décès" à J32 a aussi été analysé.

Le critère principal d'évaluation de la tolérance a été l'incidence des saignements majeurs entre la première injection des produits à l'étude et deux jours après la dernière injection.

Note. Une hémorragie était définie comme majeure s'il s'agissait :

- d'une hémorragie fatale,
- d'une hémorragie dans un organe critique : rétropéritoïne, cerveau, œil, surrénale, péricarde, rachis,
- d'une hémorragie nécessitant une intervention, ou
- d'une hémorragie associée à un index hémorragique de 2 ou plus (défini comme le nombre d'unités transfusées + [hémoglobine (g/dl) avant hémorragie – hémoglobine (g/dl) après hémorragie] dans les 48 heures suivant la survenue de l'hémorragie).

## Résultats

Au total, 2 927 patients ont été randomisés : 2 858 (97,6%) ont reçu au moins une dose du produit à l'étude et de ce fait ont été inclus dans l'analyse de tolérance, 2 048 (70,0%) ont été évaluables pour le critère principal d'efficacité. Le pourcentage de patients non évaluables pour le critère principal d'efficacité a été de 30%.

Environ 97% des patients avaient au moins deux facteurs de risque de MTEV ; plus de 60% des patients en avaient 3 ou plus. Une chirurgie pour cancer a été réalisée chez 67,9% des patients. Plus d'un tiers des patients ont bénéficié d'une rachianesthésie.

Trente trois pour cent des patients du groupe daltéparine n'ont pas reçu d'injection pré-opératoire, principalement en raison de la réalisation d'une anesthésie loco-régionale.

Tableau : PEGASUS – Durée des traitements à l'étude (patients évaluables pour la tolérance)

	ARIIXTRA 2,5 mg (N=1433)	Daltéparine (N=1424)
Nombre de jours de traitement*		
Médiane (min-max)	7 (1-10)	7 (1-10)
Moyenne ± ET	6,8 ± 1,8	6,9 ± 1,8
Durée du traitement – n (%)		
< 5 jours	104 (7,3)	89 (6,3)
Entre 5 et 9 jours	1319 (92,0)	1323 (92,9)
> 9 jours	10 (0,7)	12 (0,8)

\*Du premier au dernier jour de traitement et sans tenir compte des périodes d'interruption temporaire

Après l'arrêt de l'administration des produits à l'étude, la thromboprophylaxie a été poursuivie chez 38,0% (526/1384) des patients du groupe ARIIXTRA 2,5 mg et 38,7% (532/1375) de ceux du groupe daltéparine. Dans 91,7% des cas, ce traitement a consisté en l'administration d'une HBPM.

L'incidence totale des ETEV a été de 4,6% (47/1 027) avec fondaparinux versus 6,1% (62/1 021) avec daltéparine, cette différence n'est pas significative ( $p = 0,14$ ). Elle est principalement due à la réduction de l'incidence des TVP asymptomatiques d'origine distale.

Analyse de non infériorité : la réduction relative de l'odds ratio<sup>6</sup> a été de - 25,8%, IC95% : - 49,7%, 9,5% ; la borne supérieure de l'IC 95% de la différence entre les deux groupes (fondaparinux versus daltéparine) a été de 9,5%, c'est-à-dire inférieure au seuil prédéterminé de 70 % : ce qui permet de conclure à la non-infériorité du fondaparinux par rapport à la daltéparine.

Autres résultats d'efficacité :

- Dans le sous-groupe des patients opérés pour cancer (68% de la population), le taux d'ETEV a été de 4,7% (33/696) chez les patients traités par ARIXTRA 2,5 mg et de 7,7% (55/712) chez les patients traités par daltéparine. La réduction relative du risque a été de 38,6% (IC 95% : 6,7 à 59,7) en faveur d'ARIXTRA 2,5 mg ( $p<0,05$ ).
- L'incidence des TVP symptomatiques a été comparable entre les deux groupes de traitement : 6 patients (0,4%) avec fondaparinux versus 5 patients (0,3%) avec daltéparine.

### 3.2. Effets indésirables

Le taux d'incidence des hémorragies majeures à la fin du traitement actif (J10) a été de 3,4 % (49/ 1 433) dans le groupe fondaparinux et de 2,4 % (34/1 425) dans le groupe daltéparine. Sur l'ensemble de la période d'observation, c'est-à-dire jusqu'à J 30, ce taux a été de 4,3% dans le groupe fondaparinux et de 2,7% dans le groupe daltéparine.

Les thrombopénies sévères (inférieures à  $<50 \times 10^9/l$ ) ont été rares, d'incidence comparable entre les deux groupes de traitement.

Tableau : PEGASUS - Patients ayant eu une thrombopénie pendant l'administration des traitements

Numération plaquettaire	ARIXTRA 2,5 mg (N=1421)	Daltéparine (N=1410)
$<100 \times 10^9/l^*$	49 (3,4)	50 (3,5)
$[50 - 100[ \times 10^9/l^*$	45 (3,2)	42 (3,0)
$<50 \times 10^9/l^{**}$	5 (0,4)	8 (0,6)

\*Patients présentant un nombre de plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/l$  à l'inclusion ou donnée manquante

\*\*Patients présentant un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/l$  à l'inclusion ou donnée manquante

Aucune thrombopénie induite par l'héparine (TIH) n'a été observée.

<sup>6</sup> La borne supérieure de l'IC95% de l'odds ratio a été de 1,10 ; elle est donc inférieure au seuil de non infériorité prédéterminé de 1,70.

### **3.3. Conclusion**

L'extension d'indication du fondaparinux (ARIXTRA) à la « prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer » repose sur les résultats d'une seule étude dite étude PEGASUS. Cette étude randomisée a comparé le fondaparinux 2,5 mg/j à la daltéparine 5 000 UI/j durant 10 jours maximum chez des patients ayant subi une chirurgie abdominale à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux.

L'évaluation de l'efficacité a été faite sur un critère composite<sup>7</sup> combinant des événements de pertinence clinique différente (cf. discussion scientifique de l'EPAR) et recueillis chez seulement 70% d'inclus. La majorité des événements observés ont été des événements radiologiques (ETV distaux asymptomatiques).

Cette étude a fait l'objet à la fois d'une analyse de supériorité et de non-infériorité. Il ressort de ces analyses que le fondaparinux n'a pas été plus efficace que la daltéparine à l'issue d'une période de thromboprophylaxie de 10 jours maximum. En revanche, la non-infériorité du fondaparinux par rapport à la daltéparine a été démontrée (cf. EPAR). Par ailleurs, une analyse en sous-groupe post-hoc réalisée à titre exploratoire suggère que le fondaparinux serait plus efficace que la daltéparine dans le contexte d'une chirurgie carcinologique (particulièrement à risque de MTEV).

Concernant la tolérance (cf. discussion dans l'EPAR), on ne peut exclure un risque accru de saignements majeurs avec fondaparinux en comparaison à la daltéparine, compte tenu des données d'incidence observées dans l'étude PEGASUS.

---

<sup>7</sup> L'incidence des événements thromboemboliques veineux totaux correspond à un critère composite regroupant les thromboses veineuses profondes asymptomatiques détectées par une phlébographie systématique entre J 5 et J 10, les thromboses veineuses profondes symptomatiques et les embolies pulmonaires fatales ou non.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Dans l'extension d'indication « prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer » :

### 4.1. Service médical rendu

La maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) peut engager le pronostic vital.

L'embolie pulmonaire peut provoquer le décès du patient, y compris après la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant ; elle peut récidiver et des complications graves parfois invalidantes peuvent survenir (insuffisance veineuse chronique, ulcères veineux).

#### Impact de Santé Public Attendu

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est important. Dans la sous-population des patients subissant une chirurgie abdominale et jugés à haut risque de complications thromboemboliques, le fardeau est modéré.

Les héparines non fractionnées et surtout les héparines de bas poids moléculaire exposent à un risque rare mais grave de thrombopénie (TIH). Disposer, en prophylaxie des ETEV en chirurgie abdominale chez les patients jugés à risque de MTEV, d'un anti-thrombotique aussi efficace que les traitements habituels et dénué de cet effet indésirable, permettrait de répondre à un besoin thérapeutique non couvert.

Compte tenu des thérapeutiques existantes et d'après les données des essais cliniques, le seul impact attendu d'ARIIXTRA en termes de santé publique pourrait résulter de la réduction de la survenue des TIH. L'absence d'une nécessité d'une surveillance plaquettaire pourrait par ailleurs avoir un impact positif sur l'organisation des soins.

En pratique, une thromboprophylaxie prolongée (de plus de 10 jours de traitement) devrait être envisagée chez une majorité des patients relevant de cette extension d'indication (Cf : recommandations françaises et internationales). Dans l'étude PEGASUS, davantage de saignements majeurs ont été observés dans le groupe fondaparinux que dans le groupe dalteparine sur la durée totale de l'étude. En l'absence d'évaluation en thromboprophylaxie prolongée, la question du risque accru de saignements avec ARIIXTRA se pose donc.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ARIIXTRA dans cette extension d'indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux est important.

ARIIXTRA est un médicament de 1ère intention. Il existe des alternatives médicamenteuses : héparines non fractionnées et héparines de bas poids moléculaires pour la thromboprophylaxie initiale (7 à 10 jours).

**Conclusion** : le service médical rendu par ARIIXTRA 2,5 mg dans cette extension d'indication est important.

## **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer, ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la daltéparine, l'HBPM testée dans l'étude PEGASUS.

Compte tenu des données actuellement disponibles et de son mécanisme d'action (plausibilité biologique), ARIXTRA semble ne pas exposer au risque de survenue d'une thrombopénie d'origine immuno-allergique. Cependant, on ne peut exclure un risque accru de saignements majeurs avec fondaparinux en comparaison à la daltéparine dans l'étude PEGASUS dans laquelle la durée de la thromboprophylaxie a souvent été inférieure à 10 jours. Or, une thromboprophylaxie non limitée à 10 jours sera sûrement envisagée chez la majorité de ces patients, tout particulièrement chez ceux traités pour un cancer.

## **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

L'objectif de la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique.

### Quel est le risque de survenue d'un événement thrombo-embolique veineux après chirurgie abdominale jugé à haut risque ?

En chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, colon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif), l'incidence des thromboses estimée par les examens para-cliniques, en l'absence de prévention, est évaluée entre 20 et 40 % pour les thromboses veineuses profondes distales (dont la signification clinique reste discutée), et de 3 à 8 % pour les thromboses proximales. L'incidence des embolies pulmonaires symptomatiques est de 1,5 à 4 % ; et celle des embolies pulmonaires mortelles est de 0,4 à 1 % (cf. recommandations de la SFAR<sup>8</sup>, de l'ACCP<sup>9</sup>). En chirurgie abdominale carcinologique, le risque thromboembolique est encore majoré avec une incidence d'embolies fatales observées chez 3 % chez des patients en chirurgie colo-rectale.

### Quelle stratégie de prévention recommandée ?

Les recommandations internationales (ACCP, 2004) et nationales (SFAR, 2005) recommandent l'utilisation en première intention d'un anticoagulant à dose préventive, associé à un moyen prophylactique non médicamenteux.

L'intérêt de l'héparinothérapie standard (réduction de la mortalité ; A.N. Nicolaides ; J vasc Br 2002) et des HBPM est établi dans les situations chirurgicales à risque thrombogène élevé.

Les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont les médicaments actuellement recommandés dans la prévention de la MTEV des patients opérés pour chirurgie abdominale à haut risque.

Les experts de la septième conférence de consensus de l'ACCP (American College of Chest Physicians) sur l'utilisation des traitements antithrombotiques recommandent une prophylaxie avec l'HNF (à la dose de 5000 UI trois fois par jour) ou une HBPM à doses adaptées pour un risque élevé (niveau de preuve 1A pour les 2 options) (Geerts, 2004).

Les experts de la SFAR recommandent plutôt les HBPM que l'HNF, en l'absence d'insuffisance rénale, pour des raisons d'efficacité, de tolérance et de maniabilité (grade A)

<sup>8</sup> « Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale ». Recommandations pour la pratique clinique (RPC), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation - SFAR 2005.

<sup>9</sup> Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism : the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:338s-400s.

(SFAR, 2005). Les posologies d'HBPM adaptées pour un risque élevé sont recommandées dans la chirurgie abdominale majeure (grade A).

Quelle place du fondaparinux pour la thromboprophylaxie ?

Le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) représente une alternative à la prescription de la daltéparine (FRAGMINE) dans le cadre de la **thromboprophylaxie initiale d'une durée de 7 à 10 jours** en chirurgie abdominale à haut risque de MTEV.

Quelle durée est préconisée pour la thromboprophylaxie ?

Selon les recommandations 2005 de la SFAR, une **thromboprophylaxie prolongée** est recommandée en chirurgie abdominale majeure carcinologique (grade A).

Depuis ces recommandations, une étude<sup>10</sup> a comparé la prévention des complications thromboemboliques par daltéparine chez les patients qui subissent une chirurgie abdominale majeure (60% pour cancer) selon une prophylaxie de courte durée (8 jours) versus une prophylaxie prolongée (30 jours). La prophylaxie prolongée a réduit le nombre d'événements thromboemboliques totaux (16.3 % versus 7.3 %) et de thromboses veineuses proximales (8 % versus 1.8 %), sans augmentation significative des saignements.

Compte tenu de ces données, il apparaît que les patients recevront en pratique un traitement prolongé. Or les données de l'étude PEGASUS ayant comparé le fondaparinux à la daltéparine sont limitées à 10 jours. La question de la pertinence de la prescription du fondaparinux (ARIXTRA) jusqu'à 30 jours se pose puisque dans l'étude PEGASUS, le risque hémorragique est accru à J 30 par rapport à la daltéparine.

Que faire en cas de réalisation d'une anesthésie locorégionale ?

En cas d'anesthésie locorégionale, il existe un risque de complications associés à l'administration d'un médicament antithrombotique.

Selon les recommandations de la SFAR, l'intérêt de débuter la prophylaxie après l'intervention n'a pas été exploré et il n'y a pas d'argument pour privilégier l'une ou l'autre attitude.

Selon l'avis des experts, la réalisation d'une rachianesthésie est envisageable sous ARIXTRA comme sous HBPM (première administration en post-opératoire).

Autres traitements

La contention élastique est recommandée en cas de contre-indication aux traitements anticoagulants (grade A) et en association avec le traitement médical (grade B) (SFAR, 2005).

---

<sup>10</sup> Rasmussen M. S. et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery : a multicenter randomized open-label study. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006;4(11):2384-2390.

## 4.4. Population cible

### 4.4.1 Définition

La population cible est définie par les patients subissant une chirurgie abdominale et jugés à haut risque de complications thromboemboliques veineuses.

### 4.4.2 Estimation de la taille de la population cible

L'estimation de la population cible peut-être réalisée en utilisant les données issues des bases de données PMSI publiques et privées en 2005.

Deux approches sont possibles pour le calcul : selon les recommandations de la SFAR ou sur la base des critères d'inclusion de l'étude PEGASUS.

#### Selon les recommandations de la SFAR

La SFAR :

considère le risque thromboembolique élevé pour les chirurgies suivantes :

- chirurgie abdominale majeure : foie, pancréas, colon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif,
- chirurgie bariatrique.

recommande une thromboprophylaxie à doses modérées en chirurgie abdominale non majeure (chirurgie pariétale, appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie) quand il existe un risque lié au patient.

Les facteurs de risques liés au patient sont les suivants :

- immobilité, alitement, paralysie des membres,
- cancer et traitement du cancer,
- antécédents d'ETV,
- âge > 40 ans,
- contraception orale contenant des oestrogènes ou hormonothérapie substitutive,
- traitements modulateurs des récepteurs aux oestrogènes,
- pathologie médicale aiguë,
- insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire,
- maladies inflammatoires de l'intestin,
- syndrome néphrotique,
- syndrome myéloprolifératif,
- hémoglobunurie paroxystique nocturne,
- obésité (Indice de Masse Corporelle >30 kg/m<sup>2</sup>),
- tabagisme,
- varices,
- cathéter veineux central,
- thrombophilie congénitale ou acquise.

Tableau : nombre de séjours pour chirurgie abdominale majeure ou non majeure mais avec facteur de risque selon les critères de la SFAR

Chirurgie abdominale majeure	91 527
Chirurgie bariatrique	15 341
Chirurgie abdominale non majeure avec facteur de risque	36 183
Total	<b>143 051</b>

### Selon les critères d'inclusion de l'étude PEGASUS

Les critères d'inclusion de l'étude PEGASUS sont les suivants :

intervention abdominale à haut risque devant durer plus de 45 minutes, sous anesthésie générale et avec les critères suivants :

- âgés de plus de 60 ans,
- âgés de plus de 40 ans avec au moins :

- un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>,
- une intervention pour chirurgie carcinologique,
- des antécédents de TVP ou d'EP,
- une insuffisance cardiaque de grade III ou IV (NYHA),
- une pathologie pulmonaire chronique obstructive,
- une maladie intestinale inflammatoire.

Tableau : Nombre de séjours pour chirurgie abdominale majeure ou avec facteur de risque selon les critères d'inclusion de l'étude PEGASUS.

Chirurgie abdominale majeure (plus de 60 ans)	59 098
Chirurgie abdominale (entre 40 et 60) avec facteur de risque	40 840
Total	<b>99 938</b>

Au total, la population cible d'ARIIXTRA peut être estimée entre 100 000 et 143 000 séjours par an en France selon que les critères retenus sont issus des recommandations de la SFAR ou de l'étude PEGASUS. Cette population est probablement sous estimée.

### **4.5. Recommandations de la Commission**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (B/2 et B/7) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivité et divers services publics (B/2, B/7 et B/10) de la spécialité ARIIXTRA 2,5 mg dans l'extension d'indication « prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer» et à la posologie de l'A.M.M.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%.